Machine Translated by Google

Anbefalinger for mikrobiel Vektorer brugt til genterapi

Vejledning til industrien

Yderligere kopier af denne vejledning kan fås fra Office of Communication, Outreach and Development (OCOD), 10903 New Hampshire Ave., Bldg. 71, Rm. 3128, Silver Spring, MD 20993-0002, eller ved at ringe til 1-800-835-4709 eller 240-402-8010, eller sende en e-mail til ocod@fda.hhs.gov. eller fra internettet på http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/standard.htm.

Hvis du har spørgsmål til indholdet af denne vejledning, kan du kontakte OCOD på ovenstående telefonnumre eller e-mailadresser.

Det amerikanske ministerium for sundhed og menneskelige tjenester
Fødevare- og lægemiddelstyrelsen
Center for Biologisk Evaluering og Forskning
september 2016

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Indholdsfortegnelse

JEG. **INDLEDNING..... 1**

II. BAGGRUND 1

III. PRODUKTFREMSTILLING OG KARAKTERISERING 2

EN. Produktfremstilling – Komponenter..... 2
1. MVGT-frøbestand..... 2
2. MVGT-banksystem 4
3. Reagenser..... 6

B. Produktfremstilling – Procedurer 8
1. MVGT-produktion/oprensning 8
2. Inaktiverede/dræbte celler 9
3. Sidste høst..... 9
4. Endelig formulering..... 9

C. Produkttestning 10
1. Mikrobiel renheds- og sterilitetstestning for MVGT-produkter..... 11
2. Identitet 11
3. Renhed..... 12
4. Styrke..... 13
5. Andet 13

D. Lægemiddelstof 14

E. Lægemiddelprodukt..... 14

F. Stabilitetstest 14
1. Stabilitetstest under processen 15
2. Stabilitetstest af det endelige lægemiddelprodukt 15

G. Yderligere testning..... 15
1. Antibiotikafølsomhedstest..... 15
2. Beholder/Lukning 15
3. Test for restfugtighedsindhold 16
4. Miljøvurdering..... 16
5. Kvalificering af fremstillingsprocessen..... 16

IV. PRÆKLINISKE STUDIER 16

EN. Dyrearter og modeller..... 17
B. Sikkerhedsevaluering 17
C. Dæmpningsevaluering 17
D. Biodistribution/ Afgivelse 18
E. Antibiotikabrug 18

V. KLINISKE STUDIER 18

EN. Generelle overvejelser..... 18
B. Tidligere menneskelig erfaring 19
C. Patientpopulation..... 20
D. Startdosis, dosisoptrapning og doseringsplan..... 20

Machine Translated by Google

E. Behandlingsændringer..... 21
F. Overvågning..... 21
VI. REFERENCER..... 22
BILAG..... 24

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Anbefalinger til mikrobielle vektorer anvendt til genterapi

Vejledning til industrien

Denne vejledning repræsenterer den nuværende holdning hos Food and Drug Administration (FDA eller Agency) om dette emne. Den fastlægger ingen rettigheder for nogen person og er ikke bindende for FDA eller offentligheden. Du kan bruge en alternativ tilgang, hvis den opfylder kravene i gældende love og bestemmelser. For at drøfte en alternativ tilgang, kontakt FDA-personalet, der er ansvarligt for denne vejledning, som angivet på titelsiden.

I. INDLEDNING

Vi, FDA, giver jer, sponsorer af nye lægemiddelansøgninger (IND), anbefalinger vedrørende IND-indsendelser for mikrobielle vektorer, der anvendes til genterapi (MVGT'er) i tidligfase kliniske forsøg. MVGT'er opfylder definitionen af "biologisk produkt" i afsnit 351(i) i Public Health Service (PHS) Act (42 USC 262), når sådanne produkter kan anvendes til forebyggelse, behandling eller helbredelse af en sygdom eller tilstand hos mennesker. Denne vejledning fokuserer på de kemiske, fremstillings- og kontroloplysninger (CMC), som I skal indsende i en IND for MVGT'er, og giver et overblik over prækliniske og kliniske overvejelser for disse produkter.

Denne vejledning færdiggør udkastet til vejledning med samme titel dateret oktober 2015 og supplerer vejledningen med titlen "Vejledning til FDA-anmeldere og -sponsorer: Indhold og gennemgang af information om kemi, fremstilling og kontrol (CMC) til nye lægemiddelansøgninger (IND'er) inden for human genterapi", dateret april 2008 (Ref. 1).

FDA's vejledningsdokumenter, herunder denne vejledning, fastlægger ikke juridisk bindende ansvarsområder. I stedet beskriver vejledningerne FDA's nuværende tankegang om et emne og bør kun ses som anbefalinger, medmindre der nævnes specifikke lovgivningsmæssige eller lovmæssige krav. Brugen af ordet " *bør"* i FDA's vejledning betyder, at noget foreslås eller anbefales, men ikke er påkrævet.

II. BAGGRUND

MVGT'er omfatter bakterievektorer såsom Salmonella, Listeria eller *E. coli,* der er genetisk modificeret til at udtrykke humane tumorantigener, cytokiner, vækstfaktorer, enzymer, terapeutiske proteiner eller nukleotider. For eksempel kan de bakterielle vektorer modificeres til at udtrykke humane tumorantigener, cytokiner, vækstfaktorer, enzymer, terapeutiske proteiner eller nukleotider. MVGT'er kan også genereres ved modifikation (deletion, trunkering eller punktmutation) af kromosomale eller episomale gener og ved indsættelse af fremmed genetisk materiale i kromosomet eller i naturligt forekommende episomer; eller ved introduktion af et eller flere plasmider. Ud over

Machine Translated by Google

Genetiske modifikationer, der kan ændre en MVGT's terapeutiske profil, kan MVGT'er også modificeres for at ændre deres vækstkarakteristika. For eksempel kan MVGT'er være levende, døde eller replikationsbegrænsede som følge af specifikke biokemiske krav eller genetisk modifikation.

Genterapier er defineret i FDA's vejledningsdokument med titlen "Guidance for Industry: Gene Therapy Clinical Trials – Observing Subjects for Delayed Adverse Events" fra november 2006 som "[p]rdukter, der medierer deres virkninger ved transkription og/eller translation af overført genetisk materiale og/eller ved integration i værtsgenomet, og som administreres som nukleinsyrer, vira eller genetisk modificerede mikroorganismer. Produkterne kan bruges til at modificere celler in vivo eller overføres til celler ex vivo før administration til modtageren."
(Ref. 2)

III. PRODUKTFREMSTILLING OG KARAKTERISERING

I henhold til § 312.23(a)(7)(i) (21 CFR 312.23(a)(7)(i)) skal du i din IND, alt efter hvad der er relevant for de specifikke undersøgelser, der er omfattet af IND'en, indsende et afsnit, der beskriver kemien, fremstillingen og kontrollen af lægemiddelstoffet og lægemiddelproduktet.
I henhold til § 312.23(a)(7)(iv)(b) skal du også inkludere en liste over alle komponenter, der anvendes i fremstillingen af dit produkt. Derudover skal du i henhold til § 312.23(a)(11), hvis FDA anmoder om det, indsende alle andre relevante oplysninger, der er nødvendige for gennemgang af ansøgningen.

I overensstemmelse med disse regler, og som beskrevet i de følgende afsnit, anbefaler vi, at du giver en detaljeret beskrivelse af den komplette MVGT-fremstillingsproces i din IND-indsendelse. Du bør også beskrive alle de komponenter, der anvendes under fremstillingen af MVGT-produktet, såsom mikrobiel vektor, mikrobielle cellebanksystemer, plasmid(er)/fag(er), der indeholdes af de mikrobielle celler, reagenser, der anvendes i fremstillingen, og eventuelle hjælpestoffer. Derudover bør du beskrive alle procedurer, der anvendes under fremstillingsprocessen. Disse oplysninger vil give FDA mulighed for at vurdere1 identiteten, kvaliteten, renheden og styrken af dit produkt.

EN. Produktfremstilling – Komponenter

Du skal angive følgende oplysninger om dit mikrobielle produkt i IND:

1. MVGT-frøbestand

   En beskrivelse af historien og den detaljerede udledning af MVGT, herunder:

[1] Generelt gennemgår Office of Cellular, Tissue, and Gene Therapies (OCTGT) kliniske studier for MVGT'er og relaterede produkter såsom onkolytiske bakterier. Office of Vaccine Research and Review (OVRR) i FDA's Center for Biologics Evaluation and Research (CBER) gennemgår de kliniske studier for levende bioterapeutiske produkter (LBP'er), som beskrevet i FDA's vejledning med titlen "Early Clinical Trials with Live Biotherapeutic Products: Chemistry, Manufacturing, and Control Information; Guidance for Industry", dateret juni 2016.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

en. Udvælgelse af MVGT-klonen

Du bør inkludere en beskrivelse af MVGT'ens historie, kilde og afledning. MVGT-frøstammen bør være afledt af en enkelt, velisoleret koloni. Du bør sikre, at antibiotikaselektionsmarkører, såsom beta-laktamase, ikke introduceres i MVGT'en med henblik på formering af MVGT'en. Svækkelse af MVGT bør ske gennem redundante og robuste metoder, hvilket kan opnås ved mutation på mere end ét sted på MVGT-genomet og ved mere end en punktmutation.

b. Fysiske egenskaber og vækstkarakteristika

IND-indsendelsen skal beskrive organismens fysiske egenskaber, såsom form under et mikroskop, kolonimorfologi og farvningsegenskaber, herunder dens evne til at optage gramfarvning eller syrefast farvning (farvning bør udføres på en bakteriekultur i logaritmisk fasevækst). Vækstkarakteristika omfatter opdelingstid under optimale vækstbetingelser og eventuelle specifikke karakteristika for organismen, der anvendes til at evaluere dens vækst, såsom en evaluering af bakteriemotilitet.

c. Definition af den genetiske sammensætning af MVGT

Du skal give oplysninger om MVGT'ens kromosomale genetiske markør(er) og karakteristiske genomiske restriktionsmønstre. Hvis MVGT'en indeholder et eller flere naturligt forekommende plasmider, skal du inkludere en beskrivelse af plasmid(erne) og en metode til at analysere tilstedeværelsen af plasmid(erne) i Master Cell Bank (MCB) og slutproduktet. Du skal beskrive MVGT'ens selektionsmarkører/selektionsmetode.

d. Vækstbetingelser

IND'en bør indeholde en beskrivelse af vækstmediet og vækstbetingelserne, såsom mediets sammensætning, væksttilskud, antibiotika, krav til væksttemperatur og krav til beluftning/bioreaktor/anaerobe stoffer.

e. Episomale/plasmidbaserede fremmede genindsatser

Hvis MVGT'en indeholder en plasmidvektor, skal du beskrive den metode, der anvendes til at introducere plasmidvektoren i forældrecellerne for at etablere MVGT'en (f.eks. brug af en mellemliggende bakteriel "transfer"-stamme og/ eller brug af teknikker som elektroporation, transformation, konjugering osv.). Derudover,

Machine Translated by Google

Du bør angive følgende oplysninger om afledningen af MVGT-klonen i din IND-pakke:

- Et diagram af plasmidet/fagen, der identificerer genet indsæt, regulatoriske elementer såsom promoteren, ribosomale bindingssteder/Shine-Dalgarno-sekvenser og transkriptionelle terminatorer og relevante restriktionsendonukleasesteder, såsom multiple kloningssteder (MCS);
- Information om eventuelle udførte kodonoptimeringer; og
- Detaljer om eventuelle signatursekvenser/linkersekvenser introduceret i plasmid-/fagvektoren.

f. Kromosomalt indsatte fremmede gener

Du bør give en detaljeret beskrivelse af de metoder, der anvendes til at indsætte fremmede gener i kromosomet. Vi anbefaler, at du leverer et flowdiagram over afledningen af den endelige klon, der indeholder et kromosomalt integreret genindsæt, og beskriver i teksten eventuelle mellemliggende kloner, der blev genereret i processen med afledningen af den endelige klon.

2. MVGT Banksystem

IND'en skal indeholde oplysninger, som beskrevet nedenfor, om det mikrobielle cellebanksystem (dvs. mastercellebank, fungerende cellebank).

en. Master-cellebank (MCB)

Din IND bør indeholde oplysninger om MCB-karakterisering, herunder test for at fastslå cellernes sikkerhed, identitet, renhed og stabilitet på en tilstrækkelig måde. Oplysningerne bør omhandle følgende:

- *Stammens renhed:* Vi anbefaler, at den mikrobielle MCB skal være afledt af en enkelt isoleret koloni (sekventielt isoleret efter mindst to runder koloniselektion). Al yderligere amplifikation af bakterieprodukterne skal være afledt af denne MCB uden yderligere enkeltkoloniselektion.
- *Mikrobiel renhed2 :* For en MVGT, der er et levende bakterieprodukt, hvis konventionel anvendelse af sterilitetstestning som

[2] I denne vejledning defineres udtrykket "mikrobiel renhed" som frihed for andre mikrober end MVGT. Mikrobiel renhed kan evalueres ved et monokulturassay (et assay designet til at påvise tilstedeværelsen af en enkelt mikrobestamme i testprøven).

Machine Translated by Google

Som beskrevet i § 610.12 (21 CFR 610.12) er det ikke muligt, fordi den levende vektorstamme vil vise vækst. Test for mikrobiel renhed ved monokulturanalyser kan være passende (se afsnit III.C.1 test af mikrobiel renhed). Testmetoden skal være i stand til at detektere langsomt voksende mikrobielle forurenende stoffer.

- *Identitet af bakteriecellerne (og plasmider/fager, hvis (gælder ikke relevant):* Dit udviklingsprogram bør omfatte tests til at skelne de specificerede celler gennem fysiske eller kemiske egenskaber (dvs. fænotype, genotype, deoxyribonukleinsyre (DNA)-sekvens eller andre markører), selektionsmarkør(er) og antibiotikaresistens.

- *Sekventering af genetisk modificerede plasmider på 50 kb eller mindre:* Du skal angive den fulde sekvens sammen med en beskrivelse af sekventeringsmetoden for alle genetisk modificerede plasmider, der introduceres i mikroben for at udlede MVGT MCB.

- *Annotér sekvensinformation:* Du bør opsummere plasmidsekvensinformationen med passende annotationer, hvor alle åbne læserammer (ORF), uanset om de er forventede eller uventede, og kodede gener og deres regulatoriske elementer identificeres. Du bør angive, om der er sekvensjustering mellem de MVGT-afledte plasmid-/fagsekvenser og sekvenser identificeret ved en søgning i en relevant, aktuel database.
- *Sekventering af kromosomalt indsatte fremmede gener:* Vi anbefaler, at du udfører og leverer sekvensanalyse af

genindsatsen og mindst 0,5 kb af flankerende regioner, og leverer et diagram over indsatsen og dens regulatoriske elementer samt eventuelle andre regioner i genomet, der er modificeret.

- *Aktivitet:* Du bør analysere for produktspecifikke karakteristika såsom ekspression af det introducerede gen, varigheden af genekspressionen, lokalisering af det udtrykte genprodukt (såsom procentdelen af genprodukter, der enten er secernerede/membranbundne eller intracellulære) og vækshastighed/delingstid (in vivo og in vitro). • *Antibiotikafølsomhed:* Antibiotikafølsomhedstest bør

dække et panel af antibiotika, herunder mindst to førstelinjeantibiotika og to andenlinjeantibiotika for den pågældende klasse af mikrobielle agenser.

- *Karakterisering af den dæmpende mutation:* Du skal beskrive størrelsen og stabiliteten af dæmpningen. Dæmpningsstedet og mindst 0,5 kb sekvens på hver side af dæmpningen skal sekventeres.

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

- *Bakterievækst:* Du bør beskrive bakterievækstbetingelserne og inkludere dokumentation for alle medier og reagenser/komponenter, der anvendes under produktionen, med kopier af relevante analysecertifikater (COA). Du bør også inkludere tidspunkt og varighed af eventuelle induktionsbetingelser, der anvendes til at drive genekspression, såsom ændring i temperatur, pH eller andre vækstbetingelser eller tilsætning af inducerende stoffer.

- *Kryopræservering, opbevaring og genvinding:* IND'en bør indeholde detaljer om kryopræservering, opbevaring og genvinding af MCB'en, herunder oplysninger om celletæthed, antal frosne hætteglas, opbevaringstemperatur og cellebankens placering.

- *Genetisk og fænotypisk stabilitet:* En beskrivelse af Genetisk og fænotypisk stabilitet af MCB efter flere passager, samt cellernes levedygtighed efter kryopræservering, bør inkluderes i IND.

- *Bakteriofagtestning:* MCB'en bør kvalificeres ved hjælp af kulturbaserede tests under forhold, der er gunstige for produktionen af den bakteriofaglytiske cyklus, for at analysere for tilstedeværelsen af bakteriofager i bakterieproduktet. Assayet/assayerne bør omfatte positive og negative kontroller for at evaluere testfølsomheden. Når det er muligt, bør positive kontroller til fagtestning omfatte velkarakteriserede bakteriofager specifikke for MVGT'en.

b. Arbejdende mobilbank (WCB)

Den mængde information, der er nødvendig for at dokumentere karakteriseringen af WCB'en, er normalt mindre omfattende end den mængde information, der er nødvendig for at dokumentere karakteriseringen af MCB'en. Hvis der er et todelt cellebanksystem på plads, anbefaler vi, at du tester WCB'en for:

- Renhed
- Begrænset identitetstest (f.eks. målspecifik polymerasekædereaktion (PCR) for tilstedeværelse af deletioner eller insertioner)

- Test for plasmider (i tilfælde af MVGT-produkter, der indeholder naturlige eller introducerede plasmider)
- Antibiotikafølsomhedsprofil •
Levedygtighed
- Mobilnummer
- Stabilitet

3. Reagenser

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

Du skal i din IND angive alle reagenser, der er anvendt til fremstilling af produktet (§ 312.23(a)(7)(iv)(b)). I denne vejledning er reagenser de komponenter, der er essentielle for bakterievækst, selektion, oprensning eller andre kritiske fremstillingstrin, men som ikke er beregnet til at være en del af slutproduktet. Reagenser kan påvirke slutproduktets sikkerhed, styrke og renhed, især ved at introducere utilsigtede stoffer.
Eksempler på reagenser omfatter medier og mediekomponenter, antibiotika og genekspressionsinducerende stoffer. Ud over listen over reagenser skal følgende oplysninger indsendes i din IND:

en. Tabel over reagenser anvendt i fremstillingen

For hvert reagens, der anvendes i fremstillingen af MVGT'en, skal følgende oplysninger indsendes:

- Reagensets koncentration.
- Det fremstillingstrin, hvor det anvendes.
- Leverandøroplysninger, herunder produktidentifikationsnummer og lotnummer.
- Oplysninger om reagentets oprindelse (dvs. om det er syntetisk, rekombinant eller afledt af planter, dyr eller mennesker) (Ref. 1).
- *Reagenskvalitet:* Vi anbefaler, at FDA-godkendte Produkter eller reagenser af klinisk kvalitet må ikke anvendes, når de er tilgængelige.

b. Kvalificering af reagenser anvendt i fremstillingen

Den COA, der leveres af leverandøren af reagenset, bør gennemgås for hvert parti. Yderligere test kan være nødvendig for at sikre sikkerheden og kvaliteten af reagenset til brug i fremstillingen af dit MVGT. Vi anbefaler, at du etablerer et kvalifikationsprogram, der omfatter sikkerhedstestning (renhed, endotoksin, mycoplasma og utilsigtede agenser), funktionel analyse og assays for at påvise fraværet af potentielt skadelige stoffer (f.eks. testning af resterende opløsningsmidler). Vi mener, at det passende omfang af testningen vil afhænge af, hvordan det specifikke reagens anvendes i fremstillingsprocessen.

Machine Translated by Google

c. Bestemmelse af fjernelse af reagenser fra lægemiddelprodukt

Du bør teste lægemidlet for resterende fremstillingsreagenser med kendte eller potentielle toksiciteter. IND'en bør beskrive de testprocedurer, der anvendes til at detektere restniveauer af disse reagenser i det endelige produkt. Vi anbefaler, at du afgør, om en kvalifikationsundersøgelse er tilstrækkelig til at dokumentere deres fjernelse, eller om batchfrigivelsestest er passende, inden kliniske forsøg påbegyndes.

d. Andre bekymringer

Vi anbefaler, at du ikke bruger antibiotika til bakterieselektion. Specifikt bør beta-laktam-antibiotika såsom penicillin ikke anvendes under fremstillingen af et terapeutisk produkt til mennesker. Hvis der anvendes antibiotika, anbefaler vi, at du kvantificerer mængden af resterende antibiotika i det færdige produkt og beskriver forholdsregler for at forhindre overfølsomhedsreaktioner.

B. Produktfremstilling – Procedurer

Du bør i IND'en inkludere en detaljeret beskrivelse af alle procedurer, der anvendes under udledning, produktion og oprensning af et MVGT-produkt. Vi mener, at inkludering af en skematisk oversigt over produktions- og oprensningsprocessen samt testning af produktet undervejs og i det færdige produkt vil bidrage til at give disse oplysninger mere tydeligt.

1. MVGT-produktion/oprensning

Du skal beskrive de procedurer, der anvendes under produktionen af MVGT, herunder:

- Dyrkningsprocedurer, mediekomponenter (herunder dyreforsøg afledte komponenter) anvendt, og antibiotika anvendt under MVGT-formering.

- Cellevækstbetingelser, celletæthed, metode til celleovervågning vækst, pH-justeringer, bioreaktorspecifikationer osv. Medtag en beskrivelse af kultursystemer (rystekolber, bioreaktorer osv.), og angiv, om systemet er lukket eller åbent. Beskriv eventuelle afskumningsmidler, der anvendes under dyrkning, cellehøstbetingelser (f.eks. membranfiltrering, centrifugering osv.).

- Høstbetingelser, herunder volumen, timing (dyrkningsvarighed) og kulturens optiske densitet på høsttidspunktet. • Alle oprensningstrin, såsom centrifugering, kolonneoprensning og densitetsgradienter, anført i rækkefølgen. • Procestiming og mellemliggende opbevaring: Vi anbefaler, at du rapporterer den omtrentlige tid, der er forløbet for hvert trin fra slutningen af

Machine Translated by Google

cellevækst til filtrerings-/vasketrinnene og den endelige høst. Det er vigtigt at kende tidsgrænsen for hvert trin i produktionen for at bestemme, hvilke tests der om nogen skal udføres i processen.

2. Inaktiverede/dræbte celler

Hvis slutproduktet er en inaktiveret/dræbt MVGT, skal du beskrive metoden og betingelserne for celleinaktivering/dræbning. IND'en skal også indeholde data, der viser, at bakterierne gøres replikationsinkompetente, men stadig bevarer deres ønskede egenskaber efter inaktivering. Du skal evaluere celledræbning ved hjælp af sterilanalyser, der inkluderer medier og vækstbetingelser, der anvendes i fremstillingen af MVGT-produktet, og ved sterilanalyser, som beskrevet i § 610.12.

3. Sidste høst

Du bør give en detaljeret beskrivelse af den endelige høst. Du bør beskrive, om den endelige MVGT-høst er koncentreret før den endelige formulering, og i så fald beskriv vaskebetingelserne og de anvendte buffere/medier. Hvis MVGT'en frysetørres før opbevaring, skal du beskrive de frysetørringsbetingelser og stabilisatorer, der anvendes til frysetørring. Hvis MVGT-lægemiddelstoffet (DS) eller lægemiddelproduktet (DP) er kryopræserveret, bør du inkludere disse oplysninger sammen med eventuelle iværksatte stabilitetsundersøgelser (se afsnit III.B.4 i denne vejledning). Du bør også beskrive opbevaringstidspunktet og -betingelserne (hvis nogen) mellem cellevækst og endelig høst og mellem endelig høst og frysetørring. Hvis fremstillingsprocessen inkluderer mellemliggende opbevaringstrin mellem endelig høst og endelig formulering, bør opbevaringsbetingelserne og opbevaringsvarigheden beskrives.

4. Endelig formulering

Du skal beskrive formuleringen af det endelige produkt som foreskrevet i § 312.23(a)(7)(iv)(a). Derudover skal IND beskrive, om hjælpestoffer såsom vækstfaktorer, buffere og saltstabilisatorer er inkluderet i den endelige formulering, og angive deres kilde (se afsnit III.A.3 i denne vejledning). Du skal også identificere leverandøren og den endelige koncentration af disse hjælpestoffer.

MVGT-celletætheden eller -koncentrationen (levende celler vs. dræbte celler), der anvendes i det endelige produkt, skal beskrives. Hvis det endelige produkt leveres frossent til det kliniske sted, skal du inkludere en beskrivelse af, hvordan produktet vil blive forsendt, og data, der viser, at produktet kan optøs med ensartede resultater. Hvis det endelige produkt skal rekonstitueres, skal du beskrive volumen og sammensætningen af rekonstitueringen.

Machine Translated by Google

medium/eller buffer og angiv data, der viser bakteriel levedygtighed ved rekonstituering. Levedygtighedsdataene skal være fra mindst to forskellige produktbatcher, der er testet uafhængigt i triplikater.

C. Produkttestning

Produkttestning af MVGT'er omfatter mikrobiologiske tests for at sikre sikkerhed og vurderinger af produktegenskaber såsom identitet, renhed (inklusive endotoksin), levedygtighed og styrke.

Du bør udføre test gennem hele fremstillingsprocessen, herunder fremstillingen af MCB/WCB, for at evaluere selve fremstillingsprocessen og for at sikre produktets kvalitet og ensartethed. Du bør beskrive de specifikationer, der anvendes til mellemliggende acceptkriterier og kriterier for endelig produktfrigivelse. Specifikationer er de kvalitetsstandarder (dvs. test, analytiske procedurer og acceptkriterier), der bekræfter kvaliteten af produkter og andre materialer, der anvendes i produktionen af et produkt.
Acceptkriterier betyder numeriske grænser, intervaller eller andre kriterier for de beskrevne tests. Specifikationerne bør være passende til produktudviklingsstadiet, da frigivelseskriterier generelt forfines og strammes, efterhånden som produktudviklingen skrider frem mod licensering (Ref. 1). Tabel 1 i bilaget til denne vejledning giver eksempler på foreslået testning af MVGT-produkter.

I henhold til § 312.33(b)(7) skal du indsende en årsrapport til din IND, der indeholder et resumé af eventuelle væsentlige produktions- eller mikrobiologiske ændringer, der er foretaget i løbet af det forløbne år. Din årsrapport skal indeholde produktionsopdateringer, der inkluderer resultater relateret til stabilitetstestning af MCB/WCB, og resultater af karakteriseringstestning og lotfrigivelsestestning for partier, der er fremstillet i rapporteringsperioden. Resultaterne kan indsendes i tabelform og skal indeholde lotnummer eller -identifikator, fremstillingsdato, anvendt test, testmetode, følsomhed og specificitet af testmetoder, når det er relevant, frigivelseskriterier og testresultater. Alle analysemetoder skal være tilstrækkeligt følsomme, specifikke og reproducerbare til det tilsigtede formål.

I henhold til § 312.23(a)(7)(i) skal du give et afsnit, der beskriver sammensætningen, fremstillingen og kontrollen af lægemiddelstoffet og lægemiddelproduktet. Selvom du i hver fase af undersøgelsen skal indsende tilstrækkelige oplysninger til at sikre korrekt identifikation, kvalitet, renhed og styrke af det undersøgte lægemiddel, vil mængden af oplysninger, der er nødvendig for at foretage denne forsikring, variere afhængigt af undersøgelsens fase, den foreslåede varighed af undersøgelsen, doseringsformen og mængden af oplysninger, der ellers er tilgængelige. Som sådan skal du give oplysninger i din IND for MVGT-produkter for at sikre deres: (1) frihed fra andre forurenende organismer (mikrobiel renhed og sterilitet); (2) identitet; (3) renhed (frihed fra fremmed procesrelateret materiale); og (4) styrke.
I overensstemmelse med disse krav anbefaler vi følgende test:

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

1. Mikrobiel renheds- og sterilitetstestning for MVGT-produkter

- Levende MVGT-produkter bør analyseres for frihed fra forårsagende agenser for andre sygdomme eller tilstande. Det bakterielle vækstmedium, vækstbetingelserne og mængden af DP, der anvendes til at evaluere renheden, bør beskrives og begrundes.[3] Test af mikrobiel renhed og test Komponenter (vækstfremmende medium, betingelser) bør valideres for at demonstrere, at testen er i stand til pålideligt og konsekvent detektering af tilstedeværelsen af levedygtige, kontaminerende mikroorganismer. For eksempler på almindelige bakterielle agenser, som assayet/assayerne skal kunne detektere, henvises til centrene Listen over invasive bakterielle patogener (Ref. 3) og specifikke patogener beskrevet i United States Pharmacopeia, kapitel 62, er fra CDC's (Diseas Control and Prevention).[4] efter behov. Vi anbefaler at evaluere for miljøagenser isoleret fra produktionsanlægget. I forbindelse med tidlige kliniske forsøg, hvor et dedikeret produktionsanlæg for levende mikrober ikke er muligt, bør test for mikrobiel renhed omfatte test for andre mikrobielle produkter, der er fremstillet på samme produktionsanlæg.

- For et dræbt MVGT-produkt eller et MVGT-produkt, der ikke er i stand til værtfri vækst, såsom bakteriofager eller tomme bakteriehylstre (miniceller), bør du udføre sterilitetstest af DP'en. Sterilitetstestning bør omfatte analyser for både aerobe og anaerobe bakterielle forurenende stoffer og svampeforurenende stoffer. For disse produkter bør MCB'en, DS'en og procesprøverne også testes for at påvise mikrobiel renhed.

2. Identitet

Du bør teste for identitet med hensyn til MCB og DP ved hjælp af assays, der er specifikke for hvert produkt, på en måde, der tilstrækkeligt identificerer MVGT (§ 312.23(a)(7)(i)) og adskiller det fra andre produkter, der forarbejdes i samme produktionsanlæg. For det endelige produkt er identitetstest vigtig for at sikre, at indholdet af hætteglasset er mærket korrekt.

[3] Yderligere oplysninger kan findes i den amerikanske farmakopé (39 USP <61>) Mikrobiologisk undersøgelse af Ikke-sterile produkter: Mikrobielle tællingstests. [4]

De specifikke patogener og detektionsmetoder, der er beskrevet i US Pharmacopeia (39 USP <62>), er muligvis ikke passende for alle MVGT-produkter. Vi anbefaler, at du drøfter testmetodernes og testorganismernes relevans med FDA under præ-IND-mødet.

Machine Translated by Google

Til identifikation af bakteriestammer anbefaler vi mindst to komplementære metoder5 til identitetsanalyser, såsom følgende tests:

- Gram-farvning.
- Kolonimorfologi/cellekultur næringsafhængig koloni identifikation.
- DNA-baserede PCR-analyser/Restriktion Fragment Linked Polymorfi (RFLP) af kromosomalt DNA/16s ribonukleinsyre (RNA)-baseret analyse/analyse af husholdningsgener ved sekventering.

- Værtens genotypiske og fænotypiske egenskaber bør analyseres ved hjælp af DNA-baserede assays, biokemiske og/eller fænotypiske assays til at detektere tilstedeværelsen af genetiske markører og/eller deletioner.
- PCR eller lignende følsom metode til at identificere antallet, størrelsen og sekvensen af native og introducerede plasmider (hvis nogen).

3. Renhed

Produktrenhed defineres som frihed for fremmed materiale, bortset fra det, der er uundgåeligt i den fremstillingsproces, der er beskrevet i den godkendte biologiske licensansøgning (BLA) (21 CFR 600.3(r)). Produktrenheden skal beskrives i IND (§ 312.23(a)(7)(i)). Renhedstest for MVGT-produkter bør omfatte analyser for pyrogenicitet/endotoksin og en test for monokultur for at demonstrere, at produktet er fri for utilsigtede bakterielle og svampeorganismer. Test for renhed bør inkluderes som en del af såkornsbestanden, MCB- og WCB-kvalifikationstests og som en frigivelsestest for den endelige DP.

Foreslåede renhedstests specifikke for MVGT-produkter omfatter følgende:

- Resterende indhold af værtscellulært protein/DNA (for bakteriofag/miniceller).
- Stammens renhed: Tilstedeværelsen af kolonier af en enkelt bakteriestamme, der biokemisk kan identificeres som ens. Hvis slutproduktet er en blanding af mere end én type MVGT, skal hver MVGT-komponent testes for renhed.

- Minimum 10 tilfældige kolonier (antal baseret på et estimat af 100 isolerede kolonier pr. plade) bør evalueres for at bekræfte slutproduktets renhed. • Endotoksinanalyse med en specifikation på < 5 EU/

kg/dosis er påkrævet for alle parenteralt administrerede MVGT-produkter.

[5] Afhængigt af MVGT-produktet kan yderligere identitetstest være påkrævet. Vi anbefaler, at du drøfter dit specifikke produkt og de typer identitetstest, du har til hensigt at udføre, under dit møde med FDA før IND.

Machine Translated by Google

4. Potens

Du skal beskrive og begrunde det/de assay(er), du vil bruge til at måle potens. Vi anbefaler brugen af et/flere kvantitative assay(er) til at måle potens. En alternativ tilgang, der bruger en matrix af assays, herunder kvantitative og kvalitative potensmålinger, kan overvejes (Ref. 4). Potensanalyse bør inkluderes som en del af MCB-, kvalifikations- og DP-frigivelsestestene. For fase 1/fase 2-studier kan et analysemiddel til kvantificering af transgenekspression, sammen med analyser til kvantificering af mængden af levende og døde organismer, være acceptabelt som en surrogatmåling af potens. For et fase 3-studie bør du inkludere in vivo- eller in vitro-analyse(r), der måler en passende biologisk aktivitet af MVGT'en. Bemærk at potensanalyser skal valideres inden licensering (21 CFR 211.165(e)).

5. Andre

en. Levedygtighed

For levende bakterieprodukter anbefaler vi, at I fastsætter minimumsfrigivelseskriterier for levedygtighed og et forhold mellem levende og døde bakterieceller. Vi anbefaler, at DP-specifikationen sættes til > 60 % levende/levedygtige celler6 (Ref. 5). Levedygtigheden bør testes i MCB-, WCB-, DS- og DP-stadierne.

b. Cellenummer/dosis

Hvis det endelige MVGT-produkt administreres parenteralt, anbefaler vi, at du fastsætter et dosisniveau baseret på antallet af levende og døde bakterier i det endelige produkt, idet døde bakterier også kan bidrage til antigenspecifikke og vektorspecifikke immunresponser.

c. Test for aggregater

Tilstedeværelsen og størrelsen af mikrobielle aggregater er en potentiel sikkerhedsrisiko i parenteralt administrerede MVGT-produkter. Det endelige produkt bør testes for tilstedeværelsen af aggregater på fremstillingstidspunktet og med jævne mellemrum som en del af stabilitetsprotokollen. Der bør fastsættes en batchfrigivelsesspecifikation med acceptgrænser for tilstedeværelsen og størrelsen af partikler i DP'en.

[6] Hvis dit specifikke MVGT-produkt ikke opfylder denne specifikation, opfordres du til at drøfte problemet med FDA under drøftelserne før IND.

Machine Translated by Google

D. Lægemiddelstof

Et lægemiddelstof er en aktiv ingrediens, der er beregnet til at give farmakologisk aktivitet. En MVGT, der behandles yderligere (f.eks. varmedræbes, frysetørres, indkapsles, laves til en tablet osv.) for at opnå den endelige DP, bør vurderes for renhed, tilstedeværelsen af plasmider (hvis relevant), levedygtighed, celleantal osv., og disse oplysninger bør inkluderes i IND'en sammen med testspecifikationer, acceptgrænser og en beskrivelse af testmetoder. Nogle af de andre testparametre, der skal overvejes til inkludering i IND'en, er beskrevet nedenfor i afsnit III.F.2 i denne vejledning. Disse oplysninger kan indhentes ved at teste DS'en, eller hvis slutproduktet fremstilles uden yderligere manipulationer ud over aliquotering, DP'en (se tabel 1 i bilaget til denne vejledning for en liste over foreslåede testparametre for DS og DP).

E. Lægemiddelprodukt

Lægemiddelproduktet er det endelige formulerede produkt, der anvendes til patientadministration. I tilfælde af et MVGT-produkt ville dette for eksempel omfatte den hætteglasbaserede mikrobielle vektor. Der bør udføres test af kriterier for frigivelse af lægemidler på hvert produceret produktparti. Vi anbefaler, at du bruger et tabelformat til at angive alle dine foreslåede specifikationer (test for sikkerhed, renhed, styrke og identitet som beskrevet i afsnit III.C i denne vejledning).

F. Stabilitetstestning

Som angivet i § 312.23(a)(7)(ii), skal du udføre stabilitetstest i alle faser af IND'en for at demonstrere, at produktet er inden for acceptable kemiske og fysiske grænser for den planlagte varighed af den foreslåede kliniske undersøgelse. Stabilitetstest udføres i de tidlige faser af det kliniske forsøg for at fastslå, at produktet er tilstrækkeligt stabilt i den tidsperiode, der kræves af undersøgelsen. Data, der understøtter en endelig formulering og dateringsperiode, vil være nødvendige for licensering.

Du skal indsende en stabilitetsprotokol og data for både materiale i processen og det endelige MVGT-produkt. En foreslået stabilitetsprotokol skal indeholde et mål for produktets identitet, renhed, kvalitet og styrke. For hver udført test skal du beskrive testmetoden, prøveudtagningstidspunkter (der skal være et nulpunkt), testtemperatur og andre relevante oplysninger, herunder din begrundelse for de assays, der anvendes til at indikere produktstabilitet, og måle disse parametre i den opbevaringsvarighed, der kræves af den kliniske protokol. For yderligere information henvises til International Conference on Harmonisation (ICH) Q5C Guideline for Industry: Quality of Biotechnological Products: Stability Testing of Biotechnological/Biological Products (Ref. 6).

Machine Translated by Google

Indeholder ikke-bindende anbefalinger

1. Stabilitetstestning under processen

Hvis MVGT'en er kryopræserveret eller frysetørret, bør din stabilitetsprotokol udformes til at sikre, at produktet er stabilt i kryopræserverings-/frysetørringsperioden, og til at måle de ovenfor beskrevne parametre, hvor det er relevant. For at vurdere MVGT'ens biologiske funktion anbefaler vi, at evalueringen af varigheden af forsinkelsesfasen for genoplivning efter opbevaring udføres i rigt medium under fysiologiske forhold.

Testning for levende og døde bakterier bør være en del af din stabilitetsprotokol. Vi forventer, at de passende acceptkriterier vil være forskellige for hver bakterieart, og vi anbefaler, at I fastlægger specifikationer baseret på produktions- og testerfaring med jeres MVGT-produkt.

2. Stabilitetstest af det endelige lægemiddelprodukt

Du bør inkludere alle data, der viser, at produktet er stabilt mellem tidspunktet for produktformulering og patientinfusion for at hjælpe med at fastslå en udløbsdato. Vi anbefaler, at du udfører testen ved passende temperaturer og på tidspunkter, der er i overensstemmelse med forventede opbevaringstider. Hvis produktet sendes fra fremstillingsstedet til det kliniske sted, skal du beskrive tidspunktet og forsendelsesforholdene (dvs. emballage, temperatur). Din stabilitetsprotokol skal være tilstrækkelig til at demonstrere, at produktets integritet, renhed, genvindbart prøvevolumen, produktets aggregeringsprofil og styrke opretholdes under de foreslåede opbevarings- og forsendelsesforhold. Vi anbefaler, at du iværksætter og gennemfører valideringsstudier under forhold, der belaster systemet, inden fase 3.

G. Yderligere testning

1. Antibiotikafølsomhedstest

Antibiotikafølsomhedstest bør udføres på frøstammen, MCB og DP, og resultaterne skal inkluderes i IND, når de er tilgængelige. Antibiotikafølsomhedstest bør indeholde mindst to antibiotika til førstelinjebehandling og to antibiotika til andenlinjebehandling, der normalt anvendes til behandling af infektioner med det/de mikrobielle agens(er), som MVGT'en er afledt a

2. Beholder/Lukning

Du bør beskrive de anvendte typer beholdere og lukninger, og sikre, at beholderne og lukningerne er kompatible med produktet (Ref. 7).

Machine Translated by Google

3. Test for restfugtighedsindhold

Hvis der anvendes frysetørrede/bakterielle produkter, henvises til FDA's tidligere anbefalinger vedrørende test for restfugtighedsindhold (Ref. 8).

4. Miljøvurdering

Under klinisk udvikling af et MVGT-produkt under en IND skal du enten indsende en anmodning om kategorisk udelukkelse i henhold til 21 CFR 25.31 eller en miljøvurdering i henhold til 21 CFR 25.40 (§ 312.23(a)(7)(iv)(e)). Se FDA's vejledning til industrien. med titlen "Bestemmelse af behovet for og indholdet af miljøvurderinger for genterapier, vektoriserede vacciner og relaterede rekombinante virale eller mikrobielle produkter" dateret marts 2015, for yderligere oplysninger (Ref. 9).

5. Kvalificering af fremstillingsprocessen

Fremstillingsprocessen for MVGT-produkter indebærer brug af reagenser og kildematerialer med forskellig kompleksitet, variation og risiko for introduktion af utilsigtede agenser. Du bør anvende passende metoder, faciliteter og fremstillingskontroller for at sikre, at den MVGT, der fremstilles til fase 1 kliniske studier, opfylder passende standarder for sikkerhed, identitet, kvalitet og renhed. MVGT-produkter, der fremstilles til fase 2 og fase 3 kliniske studier, og til markedsføring under en BLA, skal overholde kravene i 21 CFR del 210 og 211. FDA har tidligere udstedt yderligere vejledning vedrørende cGMP-anbefalinger til fase 1 kliniske forsøg (Ref. 10).

IV. PRÆKLINISKE STUDIER

Dette afsnit af vejledningen beskriver overvejelserne ved evaluering af aktivitet, sikkerhed og biodistribution af MVGT-produkter i prækliniske studier. Prækliniske studier udføres for at understøtte den videnskabelige begrundelse for brugen af et bestemt MVGT-produkt i en målrettet patientpopulation. Tilstrækkelig information om farmakologiske og toksikologiske studier af MVGT'en, på grundlag af hvilke sponsoren har konkluderet, at det er rimeligt sikkert at udføre det foreslåede kliniske forsøg, skal indsendes i IND (§ 312.23(a)(8)). FDA har tidligere udstedt et vejledningsdokument med titlen "Præklinisk vurdering af forsøgsprodukter til cellulære og genterapiprodukter" dateret november 2013 (Præklinisk vurderingsvejledning), der giver omfattende anbefalinger vedrørende udvælgelse af passende dyrearter og dyremodeller for sygdomme, samt det overordnede design af prækliniske proof-of-concept- og toksikologiske studier for forsøgsprodukter, herunder MVGT-produkter (Ref. 11). Nogle yderligere overvejelser vedrørende præklinisk studiedesign for MVGT'er er fremhævet nedenfor.

Machine Translated by Google

EN. Dyrearter og modeller

Overvejelser ved udvælgelse af biologisk relevante dyrearter og modeller omfatter artens tolerance/modtagelighed over for MVGT-vektoren; det farmakologiske respons på MVGT og det udtrykte transgen; og den sammenlignende fysiologi/patofysiologi af dyrearten/modellen i forhold til den målrettede kliniske population. Når det er muligt, anbefaler vi brugen af dyremodeller for sygdomme til at karakterisere et dosis-respons/biologisk aktivitetsforhold for MVGT-produktet.
Disse dyremodeller bør også tages i betragtning ved design af studier for at evaluere MVGT-produktets toksikologi og biodistributionsprofil, da sygdomsstatus kan påvirke de sikkerhedsdata, der genereres fra disse studier, samt give et mere relevant estimat af risiko-fordel-vurderingen af MVGT-produktet. Se afsnit III.A og VB i den prækliniske vurderingsvejledning (Ref. 11) for en mere detaljeret diskussion af dette emne.

B. Sikkerhedsevaluering

De overordnede mål med de prækliniske sikkerhedsstudier er at identificere, karakterisere og kvantificere enhver potentiel lokal, systemisk, akut eller kronisk toksicitet af MVGT-produktet. Dataene genereret fra disse studier vil hjælpe med at vejlede valget af startdosisniveau, dosiseskaleringsplan, doseringsplan, overvågningsparametre og andre elementer i det kliniske forsøg. Generelle anbefalinger til prækliniske studiedesigns, der gælder for MVGT-produkter, findes i afsnit III og V i den prækliniske vurderingsvejledning (Ref. 11). Specifikt for denne produktklasse omfatter parametrene, der skal vurderes: den potentielle induktion af proinflammatoriske cytokiner og kemokiner; og medfødte og adaptive immunresponser medieret af MVGT eller det udtrykte transgen. En mulig sammenhæng mellem et immunrespons og eventuelle off-target-toksiciteter som følge af administration af MVGT-produktet bør undersøges, da disse oplysninger kan påvirke designet af det kliniske forsøg.

C. Dæmpningsevaluering

Størstedelen af den kliniske population, der modtager en MVGT, kan være immunkompromitterede eller immunsupprimerede i en vis grad. Derfor bør graden af produktdæmpning og stabiliteten af den svækkede fænotype vurderes. Hvis f.eks. MVGT-produktreplikation er afhængig af særlige næringsstofbehov eller et specifikt mikromiljø, bør in vitro- og/eller in vivo-data, der demonstrerer stringensen af denne afhængighed og manglen på produktreplikation i fravær af disse faktorer, indsendes i IND-ansøgningen. Hvor det er relevant, bør effekten af ophævelse af virulensfaktorer eller introduktion af nye virulensfaktorer i MVGT-produktet på værtscellerne/vævene også evalueres. For MVGT-produkter, der er i stand til at danne sporer, bør de betingelser, hvorunder sporerne dannes eller replikeres, inklusive målstedet/målstederne, være velkarakteriserede.

Machine Translated by Google

D. Biodistribution/ Affald

I mange kliniske forsøg sker administration af MVGT-produktet ikke via dets naturlige infektions- eller transmissionsvej(e). Biodistributions-/afgivelsesprofilen for MVGT og det udtrykte transgen (hvis relevant) efter administration via den planlagte kliniske administrationsvej hos dyr er derfor et vigtigt sikkerhedsendepunkt. Vi anbefaler, at du indsamler biodistributions-/afgivelsesdata fra mål- og ikke-målvæv/ biologiske væsker på flere tidspunkter efter administration af MVGT-produktet. Vævene/prøverne bør analyseres ved hjælp af velkarakteriserede metoder, der anvender passende positive og negative kontroller, og antallet af levende og døde mikroorganismer bør bestemmes. FDA har tidligere givet anbefalinger til generelle principper vedrørende studiedesign (Ref. 2). Du kan også henvise til FDA-vejledningen med titlen,

"Design og analyse af afgivelsesstudier for virus- eller bakteriebaseret genterapi og onkolytiske produkter" dateret august 2015 (Vejledning om afgivelsesstudier) (Ref. 12) for yderligere information om design og analyse af afgivelsesstudier.

E. Antibiotisk brug

Vi anbefaler at evaluere in vivo biologisk aktivitet, sikkerhed og biodistributions-/ persistensprofiler af MVGT-produktet i nærvær og fravær af forskellige antibiotika (se afsnit III.G.1 i denne vejledning for anbefalinger om de typer antibiotika, der skal inkluderes). Data fra disse undersøgelser kan hjælpe med at vejlede udvælgelsen af effektive antibiotika samt passende timing af antibiotikaadministration i det kliniske forsøg.

V. KLINISKE STUDIER

Dette afsnit af vejledningen fokuserer på klinisk udvikling og designproblemer i forbindelse med tidlige kliniske forsøg, der er unikke for studiet af MVGT-produkter. Generelle forsøgsproblemer er diskuteret i ICH-retningslinjen E8 Generelle overvejelser for kliniske forsøg (Ref. 13). Kliniske overvejelser, der er særligt relevante for tidlige kliniske forsøg med MVGT-produkter, er beskrevet nedenfor.

EN. Generelle overvejelser

Administration af MVGT-produkter i kliniske forsøg kan give anledning til betydelige sikkerhedsproblemer. Sådanne bekymringer stammer fra produktets infektiøse natur, risiciene ved nødvendig samtidig medicinering og risiciene ved studieprocedurerne. Formålet med dette afsnit er at diskutere generelle elementer af risikoreduktion, der kan vejlede design og udførelse af et tidligfaseforsøg med et MVGT-produkt.

Specifikke MVGT-produkter (f.eks. levende bakterieprodukter) og specifikke studiepopulationer (f.eks. immunkompromitterede patienter) indebærer en risiko for klinisk signifikant sepsis og/eller sygdom. Profylaktiske, samtidige eller post-behandling antibiotika kan være indiceret for at mindske denne infektionsrisiko. Antibiotikafølsomhedsanalyser (se afsnit III.G.1) og prækliniske studier med antibiotika (se afsnit IV.E i denne vejledning) kan understøtte

Machine Translated by Google

valg af første- og andenlinjeantibiotika til det kliniske forsøg. Relevante kliniske eller prækliniske data bør også understøtte doseringsplanerne og varigheden af administrationen af disse antibiotika.

In vivo-overlevelse af et MVGT-produkt kan afhænge af samtidig administration af immunsuppressive lægemidler. Sådanne immunsuppressive lægemidler kan dog øge risikoen for alvorlig infektion væsentligt for forsøgspersonerne. Derfor skal administration af immunsuppressive lægemidler begrundes og indarbejdes i undersøgelsen med passende forholdsregler (f.eks. omhyggelig dosisvalg og overvågning af infektiøse bivirkninger).

MVGT-produkter kan undersøges i kombination med andre produkter (f.eks. antibiotika eller immunsuppressive lægemidler, som beskrevet ovenfor), administreres via invasive procedurer (f.eks. kirurgi) eller administreres systemisk. I sådanne tilfælde bør begrundelsen og dataene for at retfærdiggøre startdosis, doseringsplan og dosisoptrapning tage højde for de forventede risici fra både produktet/produkterne og undersøgelsesprocedurerne. Undersøgelsesprotokollen bør indeholde en plan for at overvåge disse forventede risici.

I kliniske forsøg i den tidlige fase reducerer en foruddefineret plan for risikostyring variabiliteten og sværhedsgraden af risikoudfaldene på grund af forskelle i interventioner. En foruddefineret risikostyringsplan kan således forbedre fortolkningen af sikkerhedsdataene.
Risikovurderinger og -håndteringer for kliniske forsøg med MVGT-produkter vil fortsætte med at udvikle sig, efterhånden som nye data dukker op.

B. Tidligere menneskelig erfaring

Det specifikke MVGT-produkt under forsøg eller et relateret produkt kan tidligere være blevet administreret til mennesker. Hvis det er tilfældet, kan relevante kliniske sikkerheds- og aktivitetsdata være tilgængelige til at informere designet af det foreslåede studie. For at vurdere relevansen af de tilgængelige data for det specifikke MVGT-produkt under forsøg er en tilstrækkelig karakterisering af det/de tidligere administrerede MVGT-produkt(er) nødvendig (se afsnit III i denne vejledning). Karakteriseringen af disse tidligere administrerede MVGT-produkter bestemmer således, i hvilket omfang de tilgængelige data kan informere designet af et forsøg for et foreslået MVGT-produkt.

I situationer, hvor der findes tidligere data fra mennesker, og afhængigt af relevansen af disse data, er det muligvis ikke nødvendigt at udføre yderligere prækliniske studier for at understøtte startdosis og/eller dosiseskaleringsskemaet. FDA anbefaler, at du kontakter CBER for at drøfte disse doseringsproblemer, inden du udfører yderligere prækliniske studier.
Du bør fremlægge omfattende aktivitets- og sikkerhedsdata fra tidligere erfaringer med mennesker for at understøtte sikkerheden af den foreslåede dosering af MVGT-produktet.

Machine Translated by Google

C. Patientpopulation

Den kliniske udvikling af MVGT-produkter kan involvere indledende testning inden for et bredt spektrum af medicinske tilstande. Disse spænder fra relativt godartede tilstande, der let kan behandles, til fremskredne stadier af dødelige eller invaliderende sygdomme med kun begrænsede behandlingsmuligheder, og omfatter også sjældne genetiske sygdomme uden tilgængelige behandlinger. Generelt bør kriterierne for tidligfaseforsøg definere et passende sygdomsmiljø, der er relevant for den behandlingsindikation, der forfølges. Du bør overveje at udvælge en population med relativt reducerede risici fra MVGT-produktets iboende eller allergifremkaldende egenskaber. For eksempel:

- Produkter baseret på anaerobe bakteriesporer kan producere sporer, der potentielt kan proliferere i nekrotisk væv. For at reducere risikoen for sporeproliferation bør man overveje at udelukke patienter med tilstedeværelse af eller tilbøjelighed til at udvikle nekrotisk væv (f.eks. patienter med hjerneabces, diverticulitis eller nylig strålebehandling).
- MVGT-produkter med organspecifik tropisme kan have iboende risici for dem organer. Overvej udvælgelsen af forsøgspersoner for at minimere disse potentielle iboende risici. For eksempel kan det i et forsøg med et MVGT-produkt med infektiøs tropisme til leveren reducere risikoen for hepatotoksicitet at udelukke patienter med underliggende leversygdom.

D. Startdosis, dosisoptrapping og doseringsplan

Dosisvalg og doseringsplan i tidligfase kliniske forsøg kan have en væsentlig indflydelse på de risici, der er forbundet med MVGT-produktet. Disse potentielle risici er blevet diskuteret i CMC- og prækliniske afsnit i denne vejledning. For at minimere risiciene for mennesker kan resultaterne af prækliniske proof-of-concept- og sikkerhedsstudier hjælpe med at vejlede valget af det indledende kliniske dosisniveau, dosiseskaleringsplanen og doseringsplanen. Sponsorer opfordres til aktivt at engagere sig med FDA tidligt i produktudviklingen for at diskutere de prækliniske data, der er nødvendige for at understøtte tidligfaseforsøg med MVGT-produkter.

Startdosis, dosiseskaleringsplan og doseringsplan kan også understøttes af tidligere kliniske data, hvis den angivne begrundelse og begrundelse for dosiseskaleringsplanen er tilstrækkelig. Passende definitioner for dosisbegrænsende toksiciteter (DLT'er), maksimalt tolereret dosis (MTD) og anbefalet fase 2-dosis (RP2D) minimerer også risici forbundet med dosiseskalering. Overvej at inkludere specifikke MVGT-relaterede risici i disse definitioner. For eksempel:

- Klinisk symptomatisk sepsis kan være et kriterium for DLT'er i studiet. • Feber og positiv blodkultur, selv uden indlæggelse, efter Administration af et MVGT-produkt kan defineres som alvorlige og uventede bivirkninger med henblik på fremskyndet rapportering til FDA og indarbejdet i DLT'er og/eller stopregler (Ref. 14).

- MVGT-produkter, der administreres systemisk, kan have forventede risici, såsom feber eller positive blodkulturer umiddelbart efter administration. Langvarig

Machine Translated by Google

Varigheden eller den forsinkede forekomst af disse forventede hændelser kan tjene som et DLT- og/eller stopkriterium, under hensyntagen til faktorer som typen af organisme, den specifikke sygdom, der skal behandles, og den forventede eller observerede clearance.

E. Behandlingsændringer

Regler for studiestop og kriterier for "off-treatment" for individuelle forsøgspersoner øger sikkerheden ved et tidligfase klinisk forsøg. Et eksempel på en MVGT-relateret risikoreduktionsprocedure omfatter regler for studiestop baseret på for høje rater eller sværhedsgrad af forventede infektionsrisici (f.eks. abscesdannelse i studier af anaerobe MVGT-produkter; sepsis).

F. Overvågning

Sikkerhedsovervågningsplaner bør tage højde for de potentielle risici forbundet med det specifikke MVGT-produkt og det transgene produkt, som identificeret i tidligere prækliniske og kliniske erfaringer. Eksempler på specifikke overvågningsplaner omfatter følgende:

- Langsigtet sikkerhedsovervågning af MVGT-produkter med potentiale til at spire, genspire eller genså.

- Overvågningsplaner for at udføre blodkulturer og billeddiagnostiske undersøgelser ved debut af uspecifikke symptomer for at mindske potentielle risici for abscesdannelse på grund af anaerobe mikrobielle produkter.
- Overvej langsigtet sikkerhedsovervågning for MVGT-produkter med forventet eller Kendte forsinkede bivirkninger eller kumulative toksiciteter. Sikkerhedsdata, især arten og tidspunktet for bivirkninger, fra tidligere menneskelig erfaring med relaterede MVGT-produkter kan hjælpe med at bestemme en passende varighed for langtidsovervågning. Vurdering af relevansen af den tidligere kliniske erfaring med relaterede MVGT-produkter bør omfatte overvejelser om dosisniveau, administrationsvej, eksponeringsvarighed og antal eksponerede og evaluerede forsøgspersoner.

I kliniske forsøg i den tidlige fase anbefales det at overvåge for afgivelse af MVGT-produkter. Overvågningen af afgivelse bør fortsættes, indtil tilstrækkelige successive målinger ikke længere viser tilstedeværelsen af MVGT-produktet. Valget af prøver (f.eks. kropssekreter og/eller udskillelser) kan afhænge af det specifikke MVGT-produkt og den foreslåede administrationsvej. Se FDA's vejledning om afgivelse af stoffer for yderligere information (Ref. 12).

Machine Translated by Google

VI. REFERENCER

1. Vejledning til FDA-anmeldere og -sponsorer: Indhold og gennemgang af information om kemi, fremstilling og kontrol (CMC) til nye lægemiddelansøgninger (IND'er) inden for human genterapi, april 2008. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Vejledninger/CellulærogGenterapi/ucm072587.htm.

2. Vejledning til industrien: Kliniske forsøg med genterapi - Observation af forsøgspersoner for forsinkede bivirkninger, november 2006. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Vejledninger/CellulærogGenterapi/ucm072957.htm.

3. Centers for Disease Control and Preventions liste over invasive bakterielle patogener. http://www.cdc.gov/abcs/overview/background.html.

4. Vejledning til industrien: Potensprøver for cellulære og genterapiprodukter, januar 2011. http://www.fda.gov/downloads/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Vejledning/Cellulær og genterapi/UCM243392.pdf.

5. G. Nebe-von-Caron., et al., "Analyse af bakteriel funktion ved hjælp af flerfarvet fluorescensflowcytometri og enkeltcellesortering." J. Microb. Methods. 2000. 42:97-114.

6. International konference om harmonisering Q5C: Retningslinje for industrien: Kvalitet af bioteknologiske produkter: Stabilitetsprøvning af bioteknologiske/biologiske produkter, juli 1996. http://www.fda.gov/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/ucm065005.htm.

7. Vejledning til industrien: Beholderlukkesystemer til emballering af humane lægemidler og biologiske lægemidler, maj 1999. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidancer/UCM070551.pdf.

8. Retningslinje for bestemmelse af restfugtighed i tørrede biologiske produkter, januar 1990. http://www.fda.gov/ohrms/dockets/dockets/05d0047/05d-0047-bkg0001-Tab-11.pdf.

9. Fastlæggelse af behovet for og indholdet af miljøvurderinger for genterapier, vektoriserede vacciner og relaterede rekombinante virale eller mikrobielle produkter. Vejledning til industrien, marts 2015. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Vejledninger/CellulærogGenterapi/ucm401869.htm.

Machine Translated by Google

10. Vejledning til industrien: CGMP for fase 1-forsøgslægemidler, juli 2008. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidanser/ucm070273.pdf.

11. Vejledning til industrien: Præklinisk vurdering af forsøgscellulære og genetiske Terapiprodukter, november 2013. http://www.fda.gov/BiologicsBloodVaccines/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Vejledninger/CellulærogGenterapi/ucm376136.htm#III.

12. Vejledning til industrien: Design og analyse af afskalningsstudier for virus- eller bakteriebaseret genterapi og onkolytiske produkter, august 2015. http://www.fda.gov/biologicsbloodvaccines/guidancecomplianceregulatoryinformation/vejledning/cellulæroggenterapi/ucm404050.htm.

13. International konference om harmoniseringsvejledning: E8 Generelle overvejelser for kliniske forsøg, 1997 (62 FR 66113, 17. december 1997). www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidances/UCM073132.pdf.

14. Vejledning til industri og efterforskere: Krav til sikkerhedsrapportering for IND'er og BA/BE-studier, december 2012. http://www.fda.gov/downloads/Drugs/GuidanceComplianceRegulatoryInformation/Guidanser/UCM227351.pdf.

Machine Translated by Google

TILLÆG

Eksempler på foreslået testning af MVGT-produkter (Tabel 1)

	Frø Lager	Mestre Mobilbank	Arbejder Mobilbank	I gang Testning	Medicin Stof	Medicin Produkt
Identitet	+	+	+			+
Renhed	+	+	+		(+)	+
Monokulturtest	+	+	+		(+)	+#
Sterilitet						+***
Test for plasmider	+	+	(+)	(+)	+	(+)
Antibiotikafølsomhed Profil	+	+	(+)		(+)	+
Værtens genetiske sammensætning	+	+			(+)	+
Potens		+			(+)	+
Geneksspression		+			(+)	+
Bekræftelse af Dæmpning*	(+)	+			(+)	(+)
Levedygtighed	+	+	+		+	+
Mobilnummer		+	+		+	+
Forholdet mellem levende og døde celler						+
Restfugtighed**						+
Resterende antibiotika					(+)	+
Resterende vækst Mellemkomponenter					(+)	+
Tilstedeværelse af Aggregater					(+)	+
Stabilitetstestning		+	+	+		+

+ Anbefalet testning.
(+) Kan være nødvendigt, afhængigt af fremstillingsprocessen.
* IND bør indeholde information, der bekræfter eventuelle dæmpende punktmutationer/insertioner/deletioner ved sekventering af relevante gener/regioner i vektoren.
** For frysetørret eller tørret slutprodukt.
*** For det dræbte MVGT-slutprodukt.
# Til live MVGT DP.